Aus der Gastherapeutischen Abteilung
der Militärärztlichen Akademie Berlin
Leiter: Oberfeldarzt Dozent Dr. Muntsch

Beitrag zum Thiodiglykolnachweis im Harn nach Einatmung von Dichlordiäthylsulfid-Dämpfen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung des
Medizinischen Doktorgrades
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

KONRAD KOCH
aus Halle (Saale)

Tag der Promotion: 1. Dezember 1939

Berlin 1939

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätte Halle (Saale), Dölauer Str. 31

M 341

Aus der Gastherapeutischen Abteilung
der Militärärztlichen Akademie Berlin
Leiter: Oberfeldarzt Dozent Dr. Muntsch

Beitrag zum Thiodiglykolnachweis im Harn nach Einatmung von Dichlordiäthylsulfid-Dämpfen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung des
Medizinischen Doktorgrades
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

KONRAD KOCH
aus Halle (Saale)

Tag der Promotion: 1. Dezember 1939

Berlin 1939

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätte Halle (Saale), Dölauer Str. 31

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz
Referent: Dozent Dr. Muntsch
Korreferent: Prof. Dr. Lohmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

INHALT.

1. Das chemische Verhalten des Dichlordiäthylsulfid (Lost).
2. Die Theorien der Lostwirkung.
3. Die Methode des Thiodiglykol-Nachweises.
4. Versuche zum Thiodiglykol-Nachweis nach Thiodiglykol-Gaben. (Jastrzebski und Zienkiewicz).
5. Versuche zum Thiodiglykol-Nachweis nach Lost-Einwirkung. (Lynch, Smith und Marshall).
6. Folgerungen aus den Versuchsergebnissen.
7. Reihenversuche zum Thiodiglykol-Nachweis nach Einatmung von Lost-Dämpfen:
   a) Versuchsanordnung.
   b) Wirkung auf die Versuchstiere.
   c) Versuchsergebnisse.
   d) Folgerungen aus den Versuchsergebnissen.

index, der Trübung und der Zahl der freien Aminogruppen erkennen. Auf Grund dieser Befunde wird es für äußerst unwahrscheinlich gehalten, daß es zur Bildung von Lost-Eiweiß-Verbindungen kommt. Erklärungen der Lost-Wirkung, die auf solche Lost-Eiweiß-Verbindungen zurückgreifen, müssen als unbegründet abgelehnt werden".

Schließlich hat man das Lost, wie so viele andere Zellgifte, als Fermentgift aufgefaßt und auch die Wirkung des Gelbkreuzkampfstoffes als eine Schädigung lebenswichtiger fermentativer Prozesse angesprochen. Auch dieser Auffassung ist von Lang auf Grund von ihm durchgeführter Versuche zunächst widersprochen worden: „Dichlordiäthylsulfid hat auf die hydrolysierenden Fermente des Eiweiß-, Fett-, und Kohlehydratstoffwechsels keinen oder nur einen sehr geringen Einfluß. Dieser Kampfstoff ist also nicht als ein allgemeines Fermentgift zu betrachten. Die verheerenden Wirkungen des Lost auf die Gewebe können nicht auf eine Störung der genannten fermentativen Prozesse zurückgeführt werden."

Es lag nahe, die Theorie der HCl.-Wirkung experimentell nachzuprüfen, d. h. nach den Hydrolysenprodukten im Organismus oder seinen Ausscheidungen zu suchen. Das Hydrolysenprodukt HCl. konnte naturgemäß — bei den kleinen Mengen, mit denen von vornherein zu rechnen war — nicht als solches nachgewiesen werden. Man mußte also versuchen, das entstehende Thiodiglykol nachzuweisen.

Die jüngst erschienene Arbeit der Polen Daniel Jastrzebski und Kasimier Zienkiewicz beschäftigt sich mit der Methode des Thiodiglykol-Nachweises. Sie greift damit auf Versuche der Amerikaner Lynch, Smith und Marshall zurück. Diese gingen von folgenden Gedanken aus: Wird nach Lostvergiftung Thiodiglykol ausgeschieden, so muß es durch Umsetzung mit HCl. wieder zu Lost resynthetisiert werden können. Dieses muß durch eine biologische Probe — Hautveränderung — nachgewiesen werden können.

Die von Lynch, Smith und Marshall zuerst beschriebene und von den Polen modifizierte Methode des Lostnachweises ist folgende: Man gibt zu 200 ccm Harn 1 ccm Amyl-Alkohol und engt durch Destillation unter geringem Druck bis auf einen Rauminhalt von etwa 10 ccm ein. Dann werden 27 ccm rauchende Salzsäure hinzugegeben und das Gemisch wird bis zum folgenden Tage stehen gelassen. Am folgenden Tage wird es 45 Min. im Wasserbad von 60—70° erwärmt und nach der Erwärmung abdestilliert, anschließend das Destillat mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird in ein Tiegelchen gegossen und bis auf einen Rauminhalt von 1—2 Tropfen eingedampft. Die übrigbleibenden Tropfen besitzen, wenn Thiodiglykol auch nur in kleinen Mengen im Harn vorhanden war, verbrennende (ätzende) Eigenschaften, da Lost gebildet worden ist. Die Polen prüften an Hand folgender Versuche diese Methode nach:

Versuch 1:

Menschenharn (von 2 Personen) in einer Menge von 200 ccm — ohne Zusatz von Thiodiglykol — wurde der Analyse unterworfen

und der verbleibende Rest auf die Haut des Unterarmes einer Versuchsperson gestrichen. Es erfolgte keine Reaktion auf der Haut.

Versuch 2:

Es wurde eine Lösung von 0,005 % Thiodiglykol im Menschenharn (von 2 Personen) hergestellt. 200 ccm dieses Harnes wurden zu einer Analyse verwendet und der Rückstand auf die Unterarmhaut aufgestrichen. Es erfolgte eine ziemlich erhebliche Verätzung der Haut (es bildeten sich Bläschen).

Versuch 3:

18. 5. Um 23.15 Uhr wurde Harn gelassen und 1 ccm Thiodiglykol getrunken. 19. 5. Um 7.00 Uhr wurde Harn gelassen in einer Menge von 450 ccm und spezifischem Gewicht 1027. Von diesem Harn wurden 200 ccm zur Analyse genommen und der sich aus der Analyse ergebende Rest auf das Ohr eines Kaninchens gestrichen. 20. 5.—23. 5. Das Ohr war heiß, angeschwollen, feuchtete und dergleichen.

Eine zweite Portion Harn wurde um 14.15 Uhr (15 Stunden nach Trinken des Thiodiglykols) in einer Menge von 400 ccm und einem spezifischen Gewicht von 1026 gewonnen. Zur Analyse wurden 200 ccm dieses Harnes verwendet und der Rückstand auf das Ohr eines Kaninchens gestrichen.

24. 5.—26. 5. Das Ohr des Kaninchens war ein wenig angeschwollen und gerötet.

Eine dritte Portion Harn wurde um 0,15 Uhr in einer Menge von 580 ccm und einem spezifischen Gewicht von 1029 abgegeben (25 Stunden nach Trinken des Thiodiglykols). Zur Analyse wurden wiederum 200 ccm dieses Harnes verwendet und der Rückstand auf das Ohr eines Kaninchens gestrichen.

27. 5.—29. 5. Schwache, konzentrierte Rötung des Ohres.

Versuch 4:

200 ccm Normalharn eines Hundes wurden zur Analyse verwendet und der Rückstand auf das Ohr eines Kaninchens gestrichen. Irgendeine Reaktion wurde nicht beobachtet.

Versuch 5:

Zu 200 ccm Hundeharn (Reaktion schwach sauer, spezifisches Gewicht 1029) wurden 0,01 ccm Thiodiglykol zugegeben. Abdampfen usw. Der Rückstand wurde auf das Ohr eines Kaninchens gestrichen. Ergebnis: Konzentrierte Rötung und nachfolgendes Abschuppen.

Versuch 6:

Einem Hund von 22 kg Gewicht wurden 0,55 ccm Thiodiglykol, gelöst in 0,55 ccm physiologischer Kochsalzlösung, unter die Haut

gespritzt. Der Hund wurde in einem Korbe untergebracht und der Harn in einem untergehaltenen Tiegel gesammelt. 18 Stunden nach der Einspritzung wurde die erste Portion Harn in einer Menge von 205 ccm entnommen. Der Harn wurde abgedampft usw., der Rückstand auf das Ohr eines Kaninchens gestrichen. Ergebnis: Das Ohr des Kaninchens war angeschwollen, sehr heiß, näßte und eiterte.

26 Stunden nach der Einspritzung wurde eine zweite Portion Harn in einer Menge von 200 ccm gewonnen, abgedampft usw., der Rückstand auf ein Kaninchenohr gestrichen.

Ergebnis: Unbedeutende Rötung, Nässen, Schorf.

Versuch 7:

Einem Hunde von 13 kg Gewicht wurden 0,4 ccm Thiodiglykol per os verabfolgt. Der Hund wurde in einem Korbe untergebracht, und der Harn in einem untergestellten Tiegel gesammelt. Die erste Portion Harn wurde 45 Stunden nach Verabfolgung des Thiodiglykols, eine zweite Portion 65,5 Stunden nach Eingeben des Thiodiglykols (in einer Menge von 508 ccm und specifischem Gewicht von 1048) entnommen. Zur Analyse wurden zweimal je 200 ccm dieses Harns genommen und der Rückstand (von 400 ccm Harn) auf das Ohr eines Kaninchens gestrichen.

Ergebnis: Schwache Rötung, Nässen, Schorf.

Aus diesen Versuchen geht hervor:

1. Im Harn von gesundem Mensch und Tier findet sich Thiodiglykol nicht in nachweisbarer Menge (es trat niemals eine positive Hautreaktion ein).

2. Kleinste Mengen von Thiodiglykol im Harn (0,01 ccm auf 200 ccm Harn) lassen sich nach der vorliegenden Methode durch eine deutlich positive Hautreaktion nachweisen.

3. Dem Körper (per os oder subkutan) einverleibtes Thiodiglykol wird weitgehend unverändert im Harn ausgeschieden.

4. Nach Einverleibung in den Magen-Darm-Kanal und unter die Haut wird Thiodiglykol verhältnismäßig schnell ausgeschieden, d. h. die Hauptmenge immer mit dem zuerst abgegebenen Harn, der später abgegebene Harn enthält wenig oder kein Thiodiglykol mehr.

Damit waren die Versuche von Lynch, Smith und Marshall bestätigt und die Voraussetzungen für einen biologischen Lostnachweis gegeben.

Lynch, Smith und Marshall prüften die Thiodiglykolausscheidung im Harn außer nach intravenöser Applikation von Thiodiglykol:

nach subkutaner Applikation von Lost,

nach perkutaner Applikation von Lost,

nach Einatmung von Lostdämpfen.

Sie führten folgende Versuche aus:

Versuch 1:

Hund, weiblich, Gew. 13,2 kg.

19. 5. Intravenöse Injektion von 100 mg Thiodiglykol pro kg. Körpergewicht in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung. 20. 5. Kein Urin im Stoffwechselkäfig erhalten, 230 ccm mittels Katheter. Dieser wurde unter vermindertem Druck bis auf ein kleines Volumen abgedampft, 25 ccm konzentrierter HCl. dazugegeben und die Destillation unter vermindertem Druck ausgeführt. Das Destillat wurde mit Äther extrahiert und der Extrakt abgedampft. Der Rückstand wurde geprüft, indem man kleine Mengen auf die Haut verschiedener Tiere brachte. Es entwickelte sich eine typische Senfgasreaktion.

Versuch 2:

Hund, weiblich, Gew. 21,4 kg.

Über eine Zeitspanne von 24 Stunden subkutane Injektionen von 60 mg Lost pro kg Körpergewicht in Olivenöl, jedesmal 10 mg pro kg. Unmittelbar nach der letzten Injektion wurde der Hund katheterisiert und 200 ccm Harn erhalten. Dieser wurde konzentriert wie oben und auf Lost geprüft durch Auftragung auf die Haut mehrerer Personen. Keine Reaktion. Darauf wurde der Harn behandelt wie im Versuch 1 (HCl. hinzugefügt usw.) und eine kleine Menge einer öligen Substanz im Destillat gefunden. Dies Öl wurde in eine kleine Prüfpipette gebracht und deren Öffnung 3 Minuten lang gegen den Arm gehalten. Nach 24 Std. wurde eine deutliche Lostwirkung festgestellt.

Versuch 3:

Hund, Gew. 16 kg.

11.00 Uhr: Brust und Bauch rasiert, 1,6 g reines Lost mit Glasstab in die Haut eingerieben. Tier so gelagert, daß Abzug die Einatmung von Dämpfen verhinderte. Hund in sauberem Stoffwechselkäfig untergebracht.

9.00 Uhr des folgenden Tages: 200 ccm Harn über Nacht gesammelt, geprüft auf Lost. Positiver Befund.

Versuch 4:

Hund, männlich.

24. 5.: 10.25—10.55 vergast in ständig durchströmter Kammer mit 0,52 mg pro Liter.

25. 5. 10.00 Uhr: Urin mittels Katheter gewonnen und auf Thiodiglykol untersucht.

10.07 Uhr: Hund stirbt im Coma.

„Eine starke Reaktion auf Grund des rechlorierten Produktes wurde nicht erhalten, doch war die Reaktion ausreichend, um den Beweis der Gegenwart von Lost zu liefern."

Die Amerikaner schlossen an diese Versuche eine Reihe anderer Versuche an mit dem Ziel, die Hydrolyse des Lost im tierischen Körper und damit die HCl.-Wirkung zu beweisen. Es gelang ihnen, durch Anwendung großer Mengen von Natriumbicarbonat — per os sowie parenteral — die Symptome der Lostvergiftung zwar nicht zu verhindern, aber sichtlich zu verzögern.

Bekannt ist der Einfluß der Temperatur auf die Hydrolysengeschwindigkeit des Lost; entsprechend der angenommenen Theorie mußte man erwarten, daß bei niederer Temperatur die intrazellulär in Freiheit gesetzte HCl-Menge geringer sei als bei höherer. Die Amerikaner machten Versuche mit Fischen (17 Katzenwelse), die in eine 25 %ige Lostlösung gebracht wurden. 10 von ihnen wurden darauf in Wasser von Zimmertemperatur (24—26° C) gebracht und 10 (100 %) starben innerhalb 28 Stunden. Die anderen 7 Fische wurden in einer Temperatur von 8—10° gehalten. Einer starb in 96 Stunden, ein anderer in 108 Stunden, während die anderen 5 Tage überlebten. In diesen Versuchsergebnissen sahen die Amerikaner eine Bestätigung der Salzsäuretheorie.

Sie erklären daher die Wirkung des Lost eindeutig als reine HCl.-Wirkung. Ihren Verlauf stellen sie schematisch folgendermaßen dar:

1. Rasches Eindringen der Substanz in die Zelle kraft ihrer hohen Lipoidlöslichkeit.
2. Hydrolyse durch das im Zellinnern vorhandene Wasser zu HCl. und Thiodiglykol.
3. Destruktive Wirkung der HCl. auf verschiedene lebenswichtige Zellfunktionen.

Wenn wir selbst die Thiodiglykolausscheidung im Harn nach Lostvergiftung untersuchten, so stand neben dem Versuch der Klärung der mehr theoretischen Frage nach dem Wirkungsmechanismus des Kampfstoffes noch eine andere, mehr praktische: Ist die Thiodiglykolausscheidung im Harn diagnostisch auswertbar? Kann z. B. bei unklaren klinischen Krankheitsbildern, wie sie vielleicht nach Vergiftung mit kleinen Lostdosen auftreten könnten, durch das Auftreten von Thiodiglykol im Harn die Diagnose gesichert werden?

Wir wählten daher als Vergiftungsart auch die Einatmung von Lostdämpfen. Diese wird bei der feldmäßigen Anwendung des Kampfstoffes meist vorkommen, sie ist nach der Statistik zwar oft kombiniert mit Hauteinwirkung, jedoch häufiger als eine isolierte Hauteinwirkung.

Die Versuchsanordnung war folgende: Die Tiere wurden in einer 1 cbm großen, dichtschließenden Gaskammer vergiftet. Der Kampfstoff wurde mittels besonderen Zerstäubers als feiner Nebel im Raum verteilt. Durch einen während der ganzen Vergiftungszeit im Giftraum laufenden Propeller wurde eine möglichst gleichmäßige Verteilung des Kampfstoffes im Raum erstrebt. Nach beendeter Vergiftungszeit wurde jedesmal 15 Min. Frischluft durch den Giftraum gesaugt. Darauf wurden die Tiere aus der Kammer herausgenommen, in Stoffwechselkäfigen untergebracht, und der Harn gesammelt. Die Dosis wurde nach

der Haber'schen Formel aus dem Produkt Konzentration (c) x Einwirkungszeit (t) berechnet.

Wir begannen unsere Versuche mit Hunden, mußten jedoch bald zu anderen Versuchstieren übergehen wegen der übergroßen Empfindlichkeit des Hundes gegen Lost. Die Vergiftungsfolgen bei Hunden waren verheerende, genau dieselben, wie die bei Lynch, Smith und Marshall beschriebenen: Augentränen meist schon 15 Minuten nach Beginn der Vergiftung, starker Speichelfluß, Konvulsionen, Erbrechen, Diarrhöen mit gleichzeitigem Harnabgang, kurz nach oder schon während der Vergiftung. Bei den höheren Dosen (12000 und 15000 ct.) mehrmals Exitus noch am selben Tage. Es war daher in den meisten Fällen garnicht möglich, den ersten Harn zur Untersuchung zu bekommen. Außerdem zeigten sich die größten individuellen Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchstieren. Manche Tiere z. B. vertrugen eine Dosis von 12000 ct. relativ besser, als andere eine solche von 3000 ct. Aus diesen Gründen war es nicht möglich, eine größere Versuchsreihe mit Hunden aufzustellen, da die für die Reihenversuche notwendige Forderung nach annähernd gleichen Versuchsbedingungen nicht erfüllt war.

Jedoch seien 2 unserer Versuche mit Hunden hier angeführt, da sie grundsätzlich dasselbe zeigen, wie die späteren, mit Kaninchen ausgeführten.

Versuch 1:

Hund, männlich, Gew. 16 kg.
18. 11. 37: 10.15—10.30 Uhr vergast in 1 cbm großer Kammer mit 200 mg Lost pro cbm (3000 ct.).
Verhalten während der Vergiftung: Nach 10 Minuten häufiger Lidschlag und Augentränen.
19. 11.: 14.30 Uhr (28 Std. nach Vergiftung) Versuch, zu katheterisieren. Dabei spontaner Harnabgang. Harn aufgefangen, Menge 300 ccm, Harn abgedampft, HCl. zugefügt usw.
Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 356.
Befund nach 1 Tag: Keine Reaktion.
20. 11.: 12.00 Uhr (50 Std. nach Vergiftung) spontaner Harnabgang, Menge 200 ccm. Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 357.
Befund nach 1 Tag: Keine Reaktion.

Versuch 2:

Hund, männlich, Gewicht 19,5 kg.
7. 12. 37: 9.40—10.10: vergast mit 400 mg Lost pro cbm (12000 ct.).
Verhalten während der Vergiftung: Nach 20 Minuten häufiger Lidschlag, Augentränen, wischt häufig mit den Pfoten über die Augen, allgemeine Unruhe, Würgbewegungen.
11.35 Uhr (1 Std., 25 Min. nach Vergiftung) spontaner Harnabgang, Menge 180 ccm.

Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 549.
Befund nach 1 Tag: Ohr hängt, ist heiß, gerötet und geschwollen.
Befund nach 3 Tagen: Ohr näßt.
Befund nach 5 Tagen: Eingetrocknete Sekretborken.
Befund nach 7 Tagen: Sekretborken fallen ab, Ohr heilt ab.
8. 12.: 8.30 Uhr 1250 ccm Harn während der Nacht gelassen. 200 ccm dieses Harns der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 551.
Befund nach 1 Tag: Ohr ganz leicht gerötet.
Befund nach 3 Tagen: Rötung klingt ab, trockene Abschuppung der Haut.
9. 12.: 10.00 Uhr Harnabgang, Menge 250 ccm.
Harn der Analyse unterzogen. Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 553.
Befund nach 1 Tag: Keine Reaktion feststellbar.
Befund nach 3 Tagen: Keine Reaktion feststellbar.

Es ist bekannt, daß Nagetiere, besonders das Kaninchen, eine weit höhere Resistenz gegen Lost besitzen. Wir führten daher unsere Versuche mit Kaninchen fort. Die Tiere wurden zu diesem Zweck ca. 8 Tage vor jedem Versuch ausschließlich mit wasserreichem Futter (Kohlrüben bzw. Weißkohl) gefüttert, um eine ausreichende Harnmenge zu erzielen. Sie gaben dann ziemlich konstant 300—400 ccm Harn pro Tag.

Bei der geringen Größe der Versuchstiere mußte von vornherein mit sehr geringen Mengen Thiodiglykol gerechnet werden. Aus diesem Grund, und um die individuellen Schwankungen in den Ausscheidungsverhältnissen bei den einzelnen Tieren auszugleichen, wurden für jede Dosis 2 Versuche ausgeführt: Ein Versuch an einem einzelnen Tier, ein Versuch an einer Gruppe von 5 Tieren, d. h., es wurden 5 Tiere vergiftet, dann jedes Tier einzeln in einem Stoffwechselkäfig untergebracht, und zu gleichen Zeiten gleiche Mengen Harn (je 100 ccm) entnommen. Die Gesamtmenge, also 500 ccm, wurde der Untersuchung unterzogen.

Wir hatten bei unseren Versuchen mit Hunden bereits gesehen, daß nur bei hohen Dosen positive Reaktionen zu beobachten waren. Wir begannen daher mit relativ sehr hohen Dosen und gingen dann um je 3000 ct. in der Dosis herunter.

Das Vergiftungsbild beim Kaninchen: Besonders auffällig war, daß die Tiere bei fast allen Versuchen während der ersten 24 Stunden nach der Vergiftung keinen Harn lieferten. Abgesehen davon, daß die Tiere meist 1—2 Tage nach der Vergiftung nicht fraßen, muß dies wohl auch als Ausdruck der schweren toxischen Allgemeinschädigung, vielleicht auch eines Vergiftungsschocks aufgefaßt werden. Die Tiere machten stets nach der Vergiftung einen schwerkranken Eindruck. Sie hockten meist völlig apathisch, beinahe regungslos in

ihren Käfigen. 2—3 Stunden nach der Vergiftung zeigte sich bereits eine schwere Konjunktivitis mit stärkster Tränensekretion, die stets nach 1—2 Tagen in das eitrige Stadium überging und zu völliger Verklebung der Lidspalten führte. Ebenso fanden sich an den Nasenlöchern nach 1—2 Tagen eitrige Sekretborken, die Atmung war schnarchend und rasselnd. Bei Öffnung der Tiere fand sich stets starke Hyperämie der Trachea und Bronchen, mehrmals die typischen pseudomembranösen Beläge in Trachea und Bronchen, seltener punktförmige Blutaustritte auf der Lungenoberfläche und pneumonische Herde.

Versuch 3:

1 Kaninchen wurde mit einer Dosis von 15 000 ct. vergast (30 Minuten in einer Konzentration von 500 mg pro cbm).
Verhalten des Tieres während der Vergiftung: Häufiges Blinzeln, Zukneifen der Augenlider, wischt gelegentlich mit den Vorderpfoten über das Gesicht.
Tier im Stoffwechselkäfig untergebracht.
24 Stunden nach Vergiftung kein Harn gelassen.
48 Stunden nach Vergiftung kein Harn gelassen.
72 Stunden nach Vergiftung erster Harn in Menge von 180 ccm.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 981.
Befund nach 1 Tag: Ohr gerötet, leicht geschwollen.
Befund nach 4 Tagen: Ohr näßt, kleine Epitheldefekte.
Befund nach 5 Tagen: Eingetrocknetes Sekret, Schorfe.
Befund nach 10 Tagen: Schorfe fallen ab, Ohr abgeheilt.
Eine zweite Harnportion konnte nicht untersucht werden, da das Versuchstier am 5. Tage nach der Vergiftung starb, ohne vorher eine zweite Portion Harn abgegeben zu haben. Versuch wiederholt. (Versuch 5.)

Versuch 4:

5 Kaninchen vergiftet.
15 000 ct. (30 Min. × 500 mg).
Verhalten der Tiere während der Vergiftung: wie in Versuch 3.
48 Stunden nach Vergiftung erster Harn (Gesamtmenge 500 ccm, je Tier 100 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 980.
Befund nach 1 Tag: Ohr hängt, ist heiß, geschwollen und stark gerötet.
Befund nach 4 Tagen: Ohr näßt, Epitheldefekte.
Befund nach 7 Tagen: Nässende Wunde mit scharf abgesetzten Rändern
Befund nach 12 Tagen: Schorfbildung auf dem ganzen Defekt.
Befund nach 16 Tagen: Schorf hebt sich ab, Ohr heilt ab, Narbe.

96 Stunden nach Vergiftung zweiter Harn (Gesamtmenge 500 ccm, je Tier 100 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 992.
Befund nach 1 Tag: Leichte entzündliche Rötung, ganz leichte Schwellung, etwas heiß.
Befund nach 3 Tagen: Ohr wenig nässend, etwas eingetrocknetes Sekret.
Befund nach 4 Tagen: Trockene Sekretborken fallen ab.
Befund nach 8 Tagen: Ohr abgeheilt.

Versuch 5:

1 Kaninchen vergiftet.
15000 ct. (30 Min. × 500 mg).
Verhalten während der Vergiftung: wie im Versuch 3.
48 Stunden nach Vergiftung erster Harn (200 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 792.
Befund nach 1 Tag: Leichte Rötung des Ohres.
Befund nach 3 Tagen: Ohr näßt ein wenig.
Befund nach 5 Tagen: Trockene Hautabschuppung.
Befund nach 7 Tagen: Ohr abgeheilt.
96 Stunden nach Vergiftung zweiter Harn (200 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 793.
Befund nach 1 Tag: Keine Veränderungen feststellbar.
Befund nach 3 Tagen: Keine Veränderungen feststellbar.

Versuch 6:

5 Kaninchen vergiftet.
15000 ct. (30 × 500 mg.).
Verhalten der Tiere während der Vergiftung: wie in Versuch 3.
24 Stunden nach Vergiftung erster Harn (Gesamtmenge 500 ccm, je Tier 100 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 790.
Befund nach 1 Tag: Ohr hängt, ist stark gerötet und geschwollen.
Befund nach 3 Tagen: Ohr näßt.
Befund nach 5 Tagen: Ohr eitert.
Befund nach 9 Tagen: Eingetrocknete, teilweise in Abstoßung begriffene Sekretborken.
Befund nach 18 Tagen: Sekretborken und Epidermis-Schuppen blättern ab, Ohr heilt ab.
48 Stunden nach Vergiftung zweiter Harn (Gesamtmenge 500 ccm, je Tier 100 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 789.
Befund nach 1 Tag: Keine Veränderung wahrnehmbar.
Befund nach 3 Tagen: Keine Veränderung wahrnehmbar.

Versuch 7:

1 Kaninchen vergiftet.
12000 ct. (30 Min. × 400 mg.).
Verhalten des Tieres während der Vergiftung: wie im Versuch 3.
48 Std. nach Vergiftung erster Harn (200 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 691.
Befund nach 1 Tag: Geringe Rötung.
Befund nach 5 Tagen: Geringe Rötung.
Befund nach 6 Tagen: Ganz geringes Nässen.
Befund nach 9 Tagen: Trockene Abschuppung der Haut.
72 Stunden nach Vergiftung zweiter Harn (200 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 684.
Befund nach 1 Tag: Minimale Rötung.
Befund nach 3 Tagen: Minimale Rötung.
Befund nach 4 Tagen: Rötung klingt ab.
Befund nach 6 Tagen: Keine Veränderungen mehr festzustellen.

Versuch 8:

5 Kaninchen vergiftet.
12000 ct. (30 Min. × 400 mg.).
Verhalten der Tiere während der Vergiftung: wie im Versuch 3.
48 Stunden nach der Vergiftung erster Harn (Gesamtmenge 500, je Tier 100 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 676.
Befund nach 1 Tag: Ohr hängt, stark geschwollen, heiß und gerötet.
Befund nach 3 Tagen: Ohr näßt.
Befund nach 7 Tagen: Ohr näßt, Epitheldefekte.
Befund nach 10 Tagen: Teilweise noch nässend, Schorfe.
Befund nach 12 Tagen: Schorffe fallen ab, Ohr heilt ab, Narbe.
72 Stunden nach Vergiftung zweiter Harn (Gesamtmenge 500, je Tier 100 ccm) entnmomen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 683.
Befund nach 1 Tag: Leichte Rötung.
Befund nach 4 Tagen: Leichte Rötung.
Befund nach 7 Tagen: Rötung klingt ab, trockene Hautabschuppung.

Versuch 9:

1 Kaninchen vergiftet.
9000 ct. (30 Min. × 300 mg.).
Verhalten des Tieres während der Vergiftung: wie im Versuch 3.
24 Stunden nach Vergiftung erster Harn (200 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 705.

Befund nach 1 Tag: Minimale Rötung.
Befund nach 3 Tagen: Keine Veränderungen mehr festzustellen.
72 Stunden nach Vergiftung zweiter Harn (200 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 706.
Befund nach 1 Tag: Keine Veränderungen feststellbar.
Befund nach 3 Tagen: Keine Veränderungen feststellbar.
Befund nach 5 Tagen: Keine Veränderungen feststellbar.

Versuch 10:

5 Kaninchen vergiftet.
9000 ct. (30 Min. × 300 mg.).
Verhalten der Tiere während der Vergiftung: wie im Versuch 3.
48 Stunden nach Vergiftung erster Harn (500 ccm, je Tier 100 ccm entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 704.
Befund nach 1 Tag: Deutliche Rötung des Ohres.
Befund nach 3 Tagen: Nässen des Ohres.
Befund nach 4 Tagen: Eingetrocknete Sekretborken, etwas nässend.
Befund nach 6 Tagen: Trockene Sekretborken, in Abstoßung begriffen.

Versuch 11:

1 Kaninchen vergiftet.
6000 ct. (30 Min. × 200 mg.).
Verhalten des Tieres während der Vergiftung: Zukneifen der Augenlider gegen Ende der Vergiftungszeit.
48 Std. nach Vergiftung erster Harn (200 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 721.
Befund nach 1 Tag: Minimale Rötung des Ohres.
Befund nach 2 Tagen: Minimale Rötung des Ohres.
Befund nach 4 Tagen: Keine Veränderung mehr feststellbar.
96 Stunden nach Vergiftung zweiter Harn (200 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 733.
Befund nach 1 Tag: Minimale Rötung des Ohres.
Befund nach 3 Tagen: Rötung klingt ab.

Versuch 12:

5 Kaninchen vergiftet.
6000 ct. (30 Min. × 200 mg.).
Verhalten der Tiere während der Vergiftung: wie im Versuch 11.
30 Stunden nach Vergiftung erster Harn (Gesamtmenge 500 ccm, je Tier 100 ccm) entnommen.

Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 720.
Befund nach 1 Tag: Ganz schwache Rötung des Ohres.
Befund nach 2 Tagen: Trockene Abschuppung der Haut.
Befund nach 4 Tagen: Keine Veränderung mehr feststellbar.
48 Stunden nach Vergiftung zweiter Harn (Gesamtmenge 500 ccm, je Tier 100 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 22.
Befund nach 1 Tag: Minimale Rötung des Ohres.
Befund nach 3 Tagen: Keine Veränderung mehr festzustellen.

Versuch 13:

1 Kaninchen vergiftet.
3000 ct. (30 Min. × 100 mg.).
Verhalten des Tieres während der Vergiftung: wie im Versuch 11.
48 Stunden nach Vergiftung erster Harn (200 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 592.
Befund nach 1 Tag: Keine Veränderungen feststellbar.
Befund nach 3 Tagen: Keine Veränderungen feststellbar.
Befund nach 5 Tagen: Keine Veränderungen feststellbar.
72 Stunden nach Vergiftung zweiter Harn (200 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 550.
Befund nach 1 Tag: Keine Veränderungen feststellbar.
Befund nach 3 Tagen: Keine Veränderungen feststellbar.
Befund nach 5 Tagen: Keine Veränderungen feststellbar.

Versuch 14:

5 Kaninchen vergiftet.
3000 ct. (30 Min. × 100 mg.).
Verhalten der Tiere während der Vergiftung: wie im Versuch 11.
24 Stunden nach Vergiftung erster Harn (Gesamtmenge 500 ccm, je Tier 100 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 590.
Befund nach 1 Tag: Geringe Rötung.
Befund nach 3 Tagen: Geringes Nässen.
Befund nach 5 Tagen: Stellenweise kleine Schorfe.
Befund nach 7 Tagen: Schorfe fallen ab, Ohr abgeheilt.
48 Stunden nach Vergiftung zweiter Harn (Gesamtmenge 500 ccm, je Tier 100 ccm) entnommen.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 591.
Befund nach 1 Tag: Ganz geringe Rötung.

Befund nach 3 Tagen: Abklingen der Rötung.
Befund nach 7 Tagen: Keine Veränderung mehr feststellbar.

Versuch 15:

Es wurde eine 0,25 %ige Lösung Thiodiglykol in Kaninchenharn hergestellt, d. h., zu 200 ccm Kaninchenharn 0,5 ccm Thiodiglykol zugesetzt.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 753 a.
Befund nach 1 Tag: Ohr hängt, ist heiß und sehr stark geschwollen.
Befund nach 3 Tagen: Ohr hängt, heiß, sehr stark geschwollen, näßt, Epithel beginnt sich abzustoßen.
Befund nach 6 Tagen: Ohr hängt, eitert, Epithel stößt sich in großen Fetzen ab.
Befund nach 9 Tagen: Eiternd, dicke Sekretborken.
Befund nach 10—19 Tagen: Sekretborken, dicker, schmieriger Eiter.
Befund nach 20 Tagen: Tier stirbt, starke Kachexie, starker Haarausfall, besonders zwischen den Ohren.

Versuch 16:

Es wurde eine 0,005 %ige Lösung von Thiodiglykol in Kaninchenharn hergestellt, d. h., zu 500 ccm Harn von 5 Kaninchen (je Tier 100 ccm) 0,025 ccm Thiodiglykol zugesetzt.
Harn der Analyse unterzogen, Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 725.
Befund nach 1 Tag: Ohrspitze hängt, deutlich gerötet, etwas heiß, leicht geschwollen.
Befund nach 3 Tagen: Ohrspitze hängt, deutlich gerötet, etwas heiß, leicht geschwollen, ganz geringes Nässen.
Auf das li. Ohr desselben Kaninchens wurden 2 Tropfen konzentrierter HCl. gebracht.
Befund nach 1 Tag: Minimale Rötung.
Befund nach 3 Tagen: Rötung abgeklungen.

Versuch 17:

500 ccm Harn von 5 unvergifteten Kaninchen (je Tier 100 ccm) wurden genau demselben Untersuchungsprozeß unterzogen, wie die sonstigen Harne. Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 734.
Befund nach 1 Tag: Leichte Rötung des Ohres.
Befund nach 3 Tagen: Abklingen der Rötung.

Versuch 18:

Wiederholung des Versuches 17. Rückstand auf re. Ohr von Kaninchen 753 b.
Befund nach 1 Tag: Leichte Rötung des Ohres.
Befund nach 3 Tagen: Rötung im Abklingen.

Überblicken wir unsere Untersuchungsergebnisse, so ist folgendes festzustellen: Im Gegensatz zu den Versuchen von Jastrzebski und Zienkiewicz konnten wir auch bei Versuchen mit Harn unverlosteter Tiere eine leichte Hautreaktion feststellen. Da der zur Hautprüfung gelangende Rückstand immer schwach sauer reagierte, schlossen wir zunächst auf eine Salzsäurewirkung. Wir brachten daher mehrmals auf das andere Ohr der gleichen Versuchstiere 1—2 Tropfen konzentrierter HCl., konnten aber danach keine oder nur eine kaum wahrnehmbare Rötung feststellen. Es muß daher angenommen werden, daß eine Reizwirkung von Seiten irgendwelcher Harnbestandteile nicht ausgeschlossen ist. Diese Tatsache verpflichtet uns zu größter Vorsicht bei der Auswertung unserer Versuchsergebnisse.

Alle Reaktionen bei unseren Versuchen waren — abgesehen von den Versuchen mit sehr hoher Vergiftungsdosis — verhältnismäßig schwach. Dies stimmt überein mit den Beobachtungen von Lynch, Smith und Marshall nach Einatmung von Lostdämpfen. Sie geben — im Gegensatz zu ihren Versuchsergebnissen nach Injektion von Lost — nach Einatmung ebenfalls ein nur schwach positives Ergebnis an. Ferner muß noch darauf hingewiesen werden, daß die Vergiftungsdosis bei ihrem Einatmungsversuch zweifellos höher war, als bei uns, da die Tiere in einer ständig durchströmten Kammer vergiftet wurden, die Konzentration also konstant war. Es leuchtet ein, daß die Reaktionen nach Einatmung von Lost nicht so stark sein können, wie nach intravenöser Injektion. Im letzteren Fall befindet sich augenblicklich die gesamte Menge des Stoffes in der Blutbahn, bei der Einatmung dagegen kommt nur ein Bruchteil der angewendeten Menge zur Resorption.

Auch wenn wir eine leichte Reizwirkung auf Grund des Harnrückstandes an sich in Rechnung ziehen, so müssen doch die Reaktionen, die wir nach den hohen Vergiftungsdosen (15 000 und 12 000 ct.) beobachteten, zweifellos als Lostreaktionen angesprochen werden. Es bot sich hier das typische Bild der Lost-Hautschädigung. Außer der starken Rötung war besonders das Herunterhängen des Ohres infolge der oedematösen Schwellung auffällig, ein von Hautversuchen am Kaninchen her bekanntes Bild. Nach 3—4 Tagen beobachteten wir dann stets starkes Nässen und anschließende Abstoßung des Epithels. Nach Auftragung einer gleichen Menge (1—2 Tropfen) konzentrierter HCl. zeigte sich lediglich eine schwache Rötung des Ohres, die nach 1—2 Tagen wieder abklang. Nach Anwendung einer viel größeren Menge HCl. (1 ccm), die in das Ohr hineinmassiert wurde, wurde eine Verätzung des Ohres beobachtet, die aber ein grundsätzlich anderes Bild bot. Nach 2—3 Stunden war bereits eine deutliche Mazeration der Haut zu beobachten. Dagegen entwickelten sich bei unseren Reaktionen die Hauterscheinungen erst nach der für die Lostschädigung typischen Latenzzeit. Nach 6—8 Stunden Rötung der der Haut, am folgenden Tage Schwellung, erst nach 2—3 Tagen Nässen.

Ein weiterer Beweis für die Lostwirkung ist folgender: Bei fast allen Versuchen zeigte der später abgegebene Harn eine bedeutend schwächere Reaktion als der zuerst abgegebene. Unverkennbar war dies bei den Versuchen mit hohen Dosen (15 000 und 12 000 ct.), weniger deutlich bei den Versuchen mit niederen Dosen, da hier schon der erste Harn oft nur eine schwache Reaktion ergab. Da der zweite Harn genau demselben Untersuchungsprozeß wie der erste unterzogen wurde, kann hier nur eine Lostschädigung vorliegen.

Hierin besteht somit völlige Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen von Jastrzebski und Zienkiewicz nach Thiodiglykol-Gaben. Auch nach Einatmung von Lostdämpfen wird das im Körper gebildete Thiodiglykol anscheinend verhältnismäßig schnell ausgeschieden. Über den genauen Zeitpunkt der Thiodiglykol-Ausscheidung können wir aus unseren Versuchen nichts ersehen, da wir den ersten Harn immer erst verhältnismäßig spät erhielten. Jedoch enthielt immer der erste Harn die Hauptmenge, wenn nicht die gesamte Menge des Thiodiglykols. Zum Beispiel wurde nach der Vergiftung von 5 Kaninchen mit 15 000 ct. im Versuch 4 der erste Harn nnach 48 Stunden erhalten, in Versuch 6 nach 24 Stunden. Es wurde keine wesentlich verschiedene Reaktion festgestellt (vgl. Lichtbild). Bei allen Versuchen müssen wir vornehmlich die Analysenergebnisse des Sammelharns nach Vergiftung von 5 Tieren ins Auge fassen. Die Reaktionen auf Grund einer einzelnen Harnmenge von 200 ccm nach Vergiftung nur eines Tieres waren oft so schwach, daß eine Abstufung der ausgeschiedenen Thiodiglykolmengen je nach der Höhe der angewandten Lost-Konzentrationen nur schwer zu erkennen war.

Eine quantitative Auswertung unserer Versuche und damit ein Schluß auf den Wirkungsmechanismus des Lost ist naturgemäß nicht möglich. Die Gesamtmenge des resorbierten Kampfstoffes konnte bei unseren Versuchen nicht festgestellt werden, zumal ja nicht der gesamte Harn, sondern von jedem Tier nur immer 100 ccm der Untersuchung unterzogen wurden. Man kann jedoch mit Sicherheit aus den Versuchen folgern, daß eine teilweise Hydrolyse des eingeatmeten Kampfstoffes eingetreten ist. Die dabei gebildeten Mengen HCl. dürften aber keinesfalls ausreichen, um das Wesen der Lostschädigung zu erklären. Eine Auswertung der Versuche für diagnostische Zwecke dürfte nicht in Frage kommen. Wir beobachteten eindeutig positive Reaktionen erst nach Vergiftungsdosen von 12 000 und 15 000 ct., d. h. in unseren Versuchen bei Konzentrationen von 400 bzw. 500 mg pro cbm. Dies sind extrem hohe Werte, die der Sättigungskonzentration des Lost bei Zimmertemperatur nahekommen. Die Sättigungskonzentration, die Menge eines Stoffes in Dampfform in mg, die bei einer bestimmten Temperatur in 1 cbm höchstens enthalten sein kann, beträgt für Lost bei Zimmertemperatur 550—600 mg pro cbm. Der Tödlichkeitswert für den Menschen liegt für Lost nach Vedder bei einer Konzentration von 70 mg pro cbm bei 30 Min. langer Einatmung, d. h., bei einem ct.-Wert von etwa 2100. Wir beobachteten

aber bei einem ct.-Wert von 3000 bereits nur noch äußerst schwache Reaktionen, bei unseren Versuchen mit Hunden keine Reaktionen mehr. Die Konzentrationen, bei denen wir wirklich eindeutige Reaktionen beobachteten, waren also 4–5 mal so groß, wie der Tödlichkeitswert für den Menschen. Hierbei müssen wir allerdings die Einschränkung machen, daß die angegebenen Konzentrationen vielleicht weniger absolut als nur untereinander vergleichsweise zutreffen. Wir müssen vor allem die Unvollkommenheit der Zerstäubungsapparatur berücksichtigen. Die Tröpfchengröße war hierbei 1. noch relativ groß, 2. nicht völlig konstant, die Flüchtigkeit des Losts andererseits ist sehr niedrig, so daß die jeweilige tatsächliche Atemkonzentration wahrscheinlich mehr oder minder unter der errechneten lag. Überlegen wir uns, daß solche hohen Konzentrationen — wenigstens nach den bisherigen Erfahrungen – kaum wirksam werden dürften und daß wir schon bei ct.-Werten, die noch beträchtlich über dem Tödlichkeitswert lagen, nur noch äußerst schwache Reaktionen erhielten, so können wir bei weit niederen Konzentrationen keinesfalls mit diagnostisch verwertbaren, eindeutigen Reaktionen rechnen. Ganz offen bleibt dabei die Frage, ob und wieweit die Ergebnisse des Tierversuches überhaupt auf den Menschen übertragen werden dürfen.

Zusammenfassung.

Kaninchen wurden durch Einatmung von Lostdämpfen in steigender Konzentration (3000–15 000 ct.) vergiftet. Der Harn wurde nach der von Jastrzebski und Zienkiewicz angegebenen Methode auf Thiodiglykol untersucht: Umsetzung des im Harn vorhandenen Thioglykols mit HCl. zu Lost. Prüfung auf Lost und damit auf Thiodiglykol mittels biologischer Reaktionen (Haut-Reaktion).

Bei unseren Versuchen traten nach Einatmung hoher Konzentrationen positive Reaktionen auf. Sie zeigten, daß nach Einatmung von Lostdämpfen sicher eine teilweise Hydrolyse in Thiodiglykol und HCl. auftritt. Damit ist eine allgemein vertretene Ansicht bestätigt. Jedoch sind die beobachteten Reaktionen zweifellos nicht ausreichend, um den Wirkungsmechanismus des Kampfstoffes als HCl.-Wirkung zu erklären und sie diagnostisch auszuwerten.

Am Schlusse meiner Arbeit sage ich Herrn Oberstarzt Dozent Dr. Muntsch für die Übertragung des Themas ergebenen Dank.

SCHRIFTTUM.

Jastrzebski und Zienkiewicz: Die Feststellung von Thiodiglykol im Harn. Der polnische Militärarzt, Dz. 36.

Lynch, Smith and Marshall: On Dichlorethylsulphide (Mustard Gas), I. The systemic effects and mechanism of action. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Volume XII, Baltimore 1919.

Muntsch: Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfstofferkrankungen, 4. Aufl., G. Thieme Leipzig, 1935.

Flury und Wieland: Über Kampfgasvergiftungen, VII. Über die pharmakologische Wirkung des Dichlordiäthylsulfids. Ztschr. f. exper. Med. 13, 1921.

Flury-Zernik: Schädliche Gase, Springer Berlin, 1931.

Sartori: Die Chemie der Kampfstoffe. Fr. Vieweg Braunschweig, 1935.

Flury: Die toxikologischen Grundprobleme der Kampfstoffwirkung. Der Deutsche Militärarzt Februar 1938.

Lang: Über den Einfluß des Kampfstoffes Lost auf Eiweißkörper. Der Deutsche Militärarzt Dez. 1937.

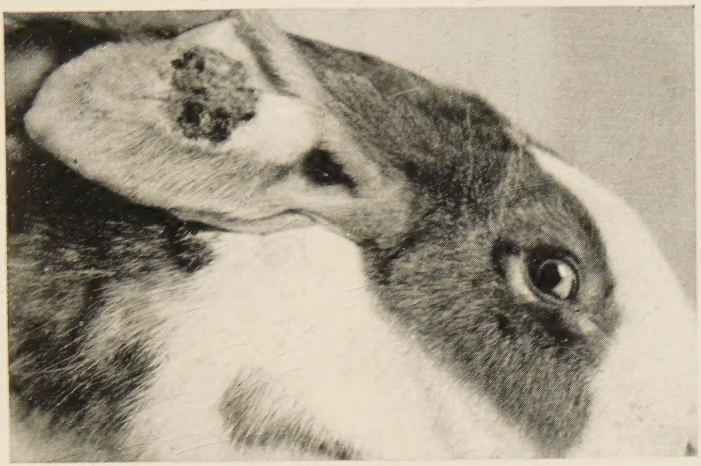
Lang: Über den Einfluß des Kampfstoffes Lost auf die Fermente des Eiweiß-, Fett- und Kohlehydrat-Stoffwechsels. Der Deutsche Militärarzt Jan. 1938.

Büscher: Grün- und Gelbkreuz, Himmelheber und Co. Hamburg 1932.

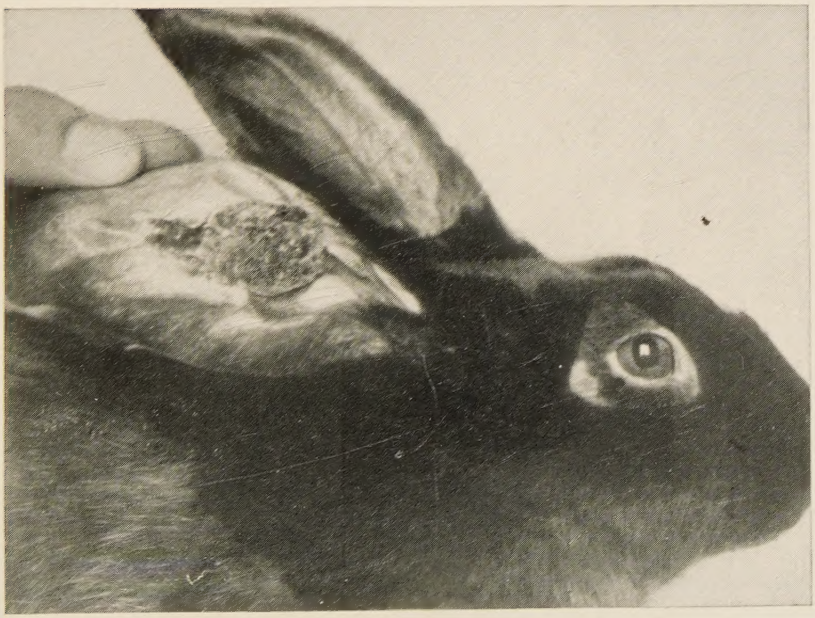
LEBENSLAUF.

Am 3. Dezember 1914 wurde ich als Sohn des Studienrates Prof. Koch und seiner Ehefrau Elfriede, geborenen Teske, in Halle (Saale) geboren. Ich besuchte die Vorschule und das Stadtgymnasium zu Halle (Saale), an dem ich März 1933 die Reifeprüfung ablegte. Vom April bis September 1933 war ich im freiwilligen Arbeitsdienst in Ostpreußen. Im W. S. 1933/34 begann ich an der Universität Halle das medizinische Studium und legte hier im März 1936 die ärztliche Vorprüfung ab. Am 1. 4. 1936 trat ich als Fahnenjunker (im San. Korps) in das Heer ein und diente bis zum 12. 10. 36 bei der 2./I. R. 67 in Berlin-Spandau. Zur Fortsetzung meines Studiums wurde ich zu Beginn des W. S. 1936/37 an die Militärärztliche Akademie kommandiert, S. S. 1937 an die Universität München, vom W. S. 1937/38 bis S. S. 1939 wieder an die Militärärztliche Akademie. Im Mai 1939 schloß ich an der Universität Berlin die ärztliche Staatsprüfung ab.

Druck: Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätte Halle (Saale)
Spezialdruckerei für wissenschaftliche Werke und Dissertationen



Zu Versuch 4:
Kaninchenohr 980: Harnrückstand von 5 mit 15000 ct. verlosten Kaninchen. Stadium der Verschorfung. Harn 48 Std. nach Verlostung erhalten.



Zu Versuch 6:
Kaninchenohr 790: Harnrückstand von 5 mit 15000 ct. verlosten Kaninchen. Harn 24 Std. nach Verlostung erhalten.